Aus der Städtischen Frauenklinik Nürnberg
Vorstand: Prof. Dr. Kurt Podleschka

Wandel und Erfolg in der Behandlung oberflächlicher Thrombophlebitiden durch die Butazolidintherapie bei 30937 Wöchnerinnen an der Städtischen Frauenklinik Nürnberg innerhalb von 12 Jahren.

Vorgelegt von
Siegfried R ä p p e
aus Nürnberg

1962 No 41

Aus der Städtischen Frauenklinik Nürnberg
Vorstand: Prof. Dr. Kurt Podleschka

Wandel und Erfolg in der Behandlung oberflächlicher Thrombophlebitiden durch die Butazolidintherapie bei 3o937 Wöchnerinnen an der Städtischen Frauenklinik Nürnberg innerhalb von 12 Jahren.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Siegfried R ä p p e
aus Nürnberg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0137

A. Einleitung:

Der normale Wochenbettverlauf wird noch immer relativ häufig durch das Auftreten einer oberflächlichen Thrombophlebitis kompliziert. Diese gilt zwar zu Recht als eine Krankheit, die quoad vitam eine gute Prognose hat, da sie im Gegensatz zur Thrombophlebitis der tiefen Beinvenen nicht zur Embolie führt, doch hat sie für uns insofern große Bedeutung, als sie eine häufig recht langwierige - oft primär chronisch verlaufende - Erkrankung darstellt (JÜRGENS).
Außerdem haben in jüngerer Zeit BAUER, HALSE u.a. immer wieder betont, daß die Spätfolgen einer Thrombophlebitis geradezu ein soziales Problem darstellen. Nicht selten kommt es zu Rezidiven und früher oder später wird die Mehrzahl der Patienten, die jemals eine Thrombophlebitis durchgemacht haben, von chronischer Veneninsuffizienz, Ulcusekzem und Ulcus cruris befallen.
Die oberflächliche Thrombophlebitis spielt im Gesamtkomplex der thromboembolischen Erkrankungen eine bedeutungsvolle Rolle, die nicht unterschätzt werden sollte.
Die Voraussetzung für eine wirkungsvolle Therapie ist eine klare klinische Differentialdiagnose gegenüber den Thrombosen der tiefen Beinvenen. Es ist besonders das Verdienst von Koller und Mitarbeitern, in den letzten Jahren eine einheitliche Nomenklatur für das thrombophlebitische Geschehen in den Beinvenen geschaffen zu haben (STAMM). Erst dadurch war die Möglichkeit einer klinischen Statistik der oberflächlichen Thrombophlebitiden und eine gezieltere Therapie derselben gegeben.
Nachdem bis vor einigen Jahren die Behandlung der Thrombophlebitis sich auf lokale Verfahren - Salben aus Hirudoin, Roßkastanienextrakt, Heparin, Umschlägen mit Boralkohol, Ruhigstellung auf Schiene,Zinkleimverbände u.ä.m. - beschränkte, war es K. SIGG, der als erster den Vorschlag machte, Phenylbutazon zur

Behandlung der Thrombophlebitis zu verwenden.
Dieser Gedanke wurde bald von RATSCHOW, ELLERBROEK, HARTER, JÜRGENS und anderen aufgegriffen. Dabei stellte es sich immer mehr heraus, daß - im Gegensatz zur Ansicht von SIGG - lediglich die o b e r f l ä c h l i c h e Thrombophlebitis ein dankbares Indikationsgebiet für Phenylbutazon ist.
Aufgabe der folgenden Abhandlung soll es nun sein, die oberflächliche Thrombophlebitis gegen die übrigen Formen der Beinvenenentzündungen abzugrenzen und ihre Behandlungsmethoden aufzuzeigen. Die Thrombophlebitisfrequenz eines großen geburtshilflichen Materials wird diskutiert und der Wert und die Grenzen der Phenylbutazontherapie werden herausgearbeitet.

B. Das Phenylbutazon - seine wichtigsten chemischen, pharmakologischen und klinisch-therapeutischen Eigenschaften

Phenylbutazon (1,2 - Diphenyl - 3,5 - Dioxo - 4 - n - butyl - pyrazolidin) - mit dem Trivialnamen auch Butazolidin genannt - ist ebenso wie das Dimethylaminoantipyrin ein Pyrazolabkömmling. Im Gegensatz zum Dimethylaminoantipyrin, das schon gegen Ende des 19. Jahrhunderts in den Arzneimittelschatz eingeführt worden war, wurde das Phenylbutazon erst im Jahre 1946 von STENZL synthetisiert. Das Grundskelett aller Pyrazolabkömmlinge ist ein heterozyklischer Ring - das Pyrazol -, welches durch Absätti - gung einer Doppelbindung in Pyrazolin - und durch vollständige Hydrierung in Pyrazolidin übergeht. Aufgrund der engen Verwandtschaft von Phenylbutazon und Dimethylaminoantipyrin sollte man annehmen, daß Wirkung und Nebenwirkung beider Substanzen identisch sind. Dies ist jedoch nur zum Teil der Fall. Vergleicht man beide Strukturen genauer, so wird der verschiedene Sättigungsgrad des heterozyklischen Ringes und der Unterschied in den Substituenten der Ringatome deutlich.
Der wesentlichste Unterschied im physikalisch chemischen Verhalten beider Substanzen wird jedoch durch die Einführung einer zweiten Karbonylgruppe am Ringatom 3 bedingt (v. RECHENBERG).

Phenylbutazon zeigt im Gegensatz zum basisch reagierenden Dimethylaminoantipyrin sauere Eigenschaften. Es wurde ursprünglich in der Absicht entwickelt, einen Lösungsvermittler für das Dimethylaminoantipyrin abzugeben, damit dies ohne Schwierigkeiten in hohen therapeutischen Dosen auch parenteral zugeführt werden konnte.
In den späteren pharmakologischen Untersuchungen (WILHELMI, PULVER, GSELL und MÜLLER) stellte man fest, daß dem Phenylbutazon allein gegenüber dem Dimethylaminoantipyrin eine wesentlich längere und intensivere antiphlogistische, antipyretische und analgetische Wirkung zukommt.

Wichtig zum Verständnis der unterschiedlichen Wirkung der beiden Substanzen ist die Plasmabindung von Phenylbutazon (BURNS, WUNDERLY). Dadurch ist die Blutkonzentration bei gleicher zugeführter Menge etwa fünf- bis zehnmal höher als die des Dipyrin und hält auch länger an. Die wesentlichsten Methoden zur Bestimmung von Phenylbutazon in biologischem Material sind die kolorimetrische Methode nach PULVER und die spektrophotometrische Methode nach BURNS und Mitarbeitern. Letztere erfaßt auch die Abbauprodukte des Butazolidin - die sogenannten Metaboliten I und II (HÄFLIGER und Mitarbeiter). Diese Fehlerquelle wird durch eine kürzlich von Hermann entwickelte Methode ausgeschaltet. Hierbei gelingt es, Phenylbutazon und seinen Metaboliten I spektrophotometrisch getrennt zu ermitteln.

Die pharmakologischen Eigenschaften des Butazolidins ergaben bald, daß bei dieser Substanz der a n t i p h l o g i s t i s c h e Effekt bei weitem im Vordergrund steht. Um die antiphlogistische Wirksamkeit von Butazolidin zu prüfen, wurden zahlreiche experimentelle Anordnungen herangezogen. Phenylbutazon zeigte sich bei den verschiedensten Arten der experimentellen Entzündung - wie dem UV-Erythem des Meerschweinchens, der Formalinentzündung der Rattenpfote, der Krotonölentzündung von Mäusen und Kaninchen, der Hemmung von Granulationsgewebsneubildung bei Fremdkörpergranulomen der

Ratte u.ä.m. - als stark antiphlogistisch wirksam.
Da entzündungshemmende Wirkungen über Veränderungen der Kapillarfunktion und der Permiabilität von Zellmembranen und Geweben sowie über endokrine Vorgänge zustandekommen können, wurde der Einfluß des Phenylbutazons auf diese Mechanismen besonders sorgfältig geprüft. So ließ sich besonders der ödem- und exsudationshemmende Effekt des Phenylbutazons gut darstellen. Bei Untersuchungen der Kapillar - permiabilität unter therapeutischen Butazolidindosen nach dem "Landis-Test" ließ sich ebenso wie mit der Trypanblau-Methode ein deutlicher gefäßabdichtender Effekt und damit eine Exsudationshemmung nachweisen (RATSCHOW und THÜRE, VOELKEL, WILHELMI).
Bei histologischen Untersuchungen der Krotonölentzündung am Kaninchenohr stellte man fest, daß Butazolidin die Ausbildung entzündlicher Gewebsveränderungen hemmt. Man fand heraus, daß bei artifizieller Thrombosierung der Kaninchenohrvene unter sterilen Bedingungen eine Steigerung der normalen Körpertemperatur der Versuchstiere (durch Resorption von Eiweißabbauprodukten aus dem Thrombus) und eine perivaskuläre Ödembildung am phlebitischen Gefäß auftritt. Die Gabe von Phenylbutazon normalisiert die Temperatur, die Bildung perivaskulärer Ödeme wird unterdrückt (KÜNG). Die antiphlogistische Wirkung des Butazolidins kommt besonders im Frühstadium der experimentellen Entzündung zum Ausdruck (STEIN). Die prophylaktische Gabe von Phenylbutazon müßte demnach besonders erfolgversprechend sein.
Mit dem Wirkungsmechanismus des Phenylbutazons haben sich in jüngerer Zeit viele Autoren beschäftigt. Experimentelle Befunde von WILHELMI und PULVER weisen neben zentralen Effekten vor allem auf das Vorhandensein von peripheren Wirkungen hin. Dabei zeigte sich, daß das Pharmakon eine besondere Affinität zum entzündeten Gewebe hat. Es ist dort deutlich angereichert. Neuere Untersuchungen von K. WALLENSTEIN und H.SUND erbrachten den Nachweis, daß Phenylbutazon spezifisch in den Bereich entzündeten Gewebes zu gelangen vermag. Gesundes Gewebe bleibt frei von Phenylbutazon. Man weiß heute, daß Albumin aufgrund

seines Histindingehaltes ein starkes Metallbindungsvermögen besitzt GURD, GOODMANN). Der physiologische Metallbestandteil des Serumalbumins ist aber vor allem Zink. Nach KLOTZ und LOH MING erfolgt die Bindung von Farbstoffen an Albumin nur über eine Metallbrücke. Die Annahme liegt nahe, daß auch Butazolidin über eine Zinkbrücke an Albumin gebunden wird. (WALLENFELS und SUND).
Es ist deshalb durchaus denkbar, daß Phenylbutazon einen in Richtung Kohlehydratstoffwechsel verschobenen und erhöhten Gewebsstoffwechsel über eine Blockierung der zinkhaltigen Dehydrogenasen beeinflussen und den Entzündungsprozeß hemmen kann (WALLENFELS, SUND).

Die a n t i p y r e t i s c h e Wirkung des Butazolidins wurde experimentell am Colifieber des Kaninchens (WILHELMI), bei experimenteller Thrombophlebitis der Kaninchenohrvene (KÜNG) und durch andere Methoden erfolgreich geprüft. In allen Fällen wurde eine deutliche Temperatursenkung bei therapeutischen Dosen festgestellt.

Die a n a l g e t i s c h e Wirkung des Phenylbutazons ist gering und zeigt bei Versuchsanordnungen mit unterschiedlicher Schmerzauslösung keine einheitliche Wirkungsintensität (DOMENJOZ, GROSS).

Die Gesamtheit der pharmakodynamischen Wirkungen des Phenylbutazons ist noch nicht sicher bekannt. Man darf aber einen zentral-nervösen und einen rein peripheren Angriffspunkt annehmen (v. RECHENBERG). Es wird angenommen, daß der zentralnervöse Angriffspunkt im Zwischenhirn gelegen ist, doch ist es bis heute noch nicht geklärt, ob die Übermittlung vom Zwischenhirn zum Erfolgsorgan auf humoralem oder auf neuralem Wege erfolgt.
DOMENJOZ und Mitarbeitern gelang der Nachweis, daß die Voraussetzung einer therapeutischen Wirkung von Phenylbutazon eine intakte Thyreoidea ist. Nach diesen Untersuchungen kommt es bei der operativen Entfernung der Schilddrüse und der Nebenschilddrüsen bei Gabe von Phenylbutazon zu keiner abschwächenden Wirkung auf das Formalinödem der Ratte. Dagegen kam es

bei nur halbseitiger Thyreoidektomie zu einer prompten Abschwellung bei Phenylbutazongabe. Die Butazolidinwirkung scheint zumindest beim akuten Ödem auf eine normale Schilddrüsenfunktion angewiesen zu sein. Welche Rolle dabei das Hypophysen-Nebennierenrindensystem spielt, ist dabei noch ungeklärt. Die bisherigen Untersuchungen zeigten teilweise sehr unterschiedliche Ergebnisse (v. RECHENBERG).

Die Resorption des Phenylbutazons erfolgt sowohl nach oraler als auch nach intramuskulärer Applikation schnell. Noch nach vier bis fünf Tagen lässt sich das Pharmakon in analytisch gut faßbaren Mengen im Blut nachweisen (GSELL und MÜLLER). Nach peroraler Verabreichung hat die Blutkonzentration schon nach zwei Stunden ihr Maximum erreicht. Demgegenüber ist die Resorption bei intramuskulärer Applikation nur gering verzögert. Man erklärt sich dies theoretisch durch Bindung oder Ausfällung von Phenylbutazon am Ort der Injektion. Ein schlüssiger Beweis für diese Hypothese konnte jedoch bis heute noch nicht erbracht werden (BURNS).
Bei rektaler Applikation ist die Resorption weniger gleichmässig, doch lässt sich auch hier bei wiederholten Gaben ein wirksamer Blutspiegel erreichen. Die mittlere therapeutische Blutkonzentration liegt bei 8 - 12 mg% (v. RECHENBERG), nach 24 Stunden sind etwa 2o% der Substanz im Organismus abgebaut (BURNS). Dabei steht der Metabolit I mit 3o - 5o% des Gesamtblutspiegels wesentlich im Vordergrund, während der Metabolit II nur in kleinen Mengen gebildet wird (HERRMANN).

Der Transport des Phenylbutazons erfolgt im Blut durch Bindung an die Eiweißkörper, wahrscheinlich vor allem an Albumine und α-Globuline (BRODIE, WUNDERLY). Letzterer kommt bei seinen Untersuchungen zu der Ansicht, daß Phenylbutazon im Hydratmantel der Plasmaproteine adsorptiv festgehalten wird, - daß also eine chemische Bindung nicht erfolgt. Weiteren Einblick in die Problematik des Transportes von Phenylbutazon gaben uns die Untersuchungen von WALLENFELS und SUND, die jedoch schon im Abschnitt Entzündung abgehandelt wurden.

Über die Beeinflussung des Intermediärstoffwechsels durch Phenylbutazon sind viele Untersuchungen durchgeführt worden. Ein wesentlicher Befund auf diesem Gebiet ist die von KERSTEN und STAUDINGER gefundene Tatsache, daß bei gleichzeitiger Gabe von Butazolidin und Cortisonabkömmlingen der Abbau der letzteren verzögert wird. Eine ähnliche Retardwirkung auf Abbau und Ausscheidung zeigt Butazolidin bei gleichzeitiger Gabe von Aminopyrin, PAS und Penicillin (WILHELMI).

Für die vorliegende Abhandlung ist vor allem die Frage der Einwirkung von Phenylbutazon auf die Blutgerinnung interessant. Ein Nachweis über die direkte Einwirkung des Pharmakons auf die Gerinnungszeit konnte bei keinem Probanden erbracht werden. (HEINRICH). Ebensowenig werden die Prothrombinzeit (nach Quick), die Antithrombinaktivität des Plasmas sowie Prothrombingehalt, Faktor V und Faktor VII nach Mitteilung vieler Autoren verändert (HEINRICH, FORATTINI u.a.).
Auf Grund dieser Untersuchungen muß man wohl einen sogenannten "Phlebotropismus", wie man ihn aus Veröffentlichungen von K. SIGG vermuten könnte, völlig verneinen.
Neben den gewünschten therapeutischen Effekten ist auch die Frage nach den wichtigsten N e b e n w i r k u n g e n zu stellen. Dabei ist der antidiuretische Effekt des Phenylbutazons infolge von Natriumretention und secundärer Wasserretention als weitaus häufigste Nebenwirkung anzuführen (v. RECHENBERG). Nach Mitteilungen von GESSLER, ULRICH, SPIESS, SCHERF, SCHLEGEL und v.RECHENBERG kommt die Wasserretention allen Pyrazolabkömmlingen zu, wobei jedoch Phenylbutazon die Diurese weit weniger hemmt als Dipyrin und Irgapyrin (HÖRLIN und Mitarbeiter, ECKEL).
Bei längerer Behandlung liegt das Maximum der Wasserretention zwischen dem dritten und dem sechsten Tag (ZINN) und geht anschließend wieder zurück (HUBER). Phenylbutazon beeinflußt rein funktionell die Rückresorption durch den Tubulusapparat, das wirksame Prinzip ist aber noch nicht endgültig geklärt. Man nimmt eine zentrale Steuerung an (v. RECHENBERG).
Weit seltener als die antidiuretische Wirkung sieht man Reizzustände der Schleimhäute, und zwar vor allem bei den Schleim-

häuten des Magen-Darm-Traktes. Zwar stehen die eigentlichen gastrischen Beschwerden im Vordergrund (ZINN, BRAUCH u.a.), doch sind auch Magenulcera mit Perforation und tödlichem Ausgang beobachtet worden (BRAUCH, v. RECHENBERG, ZINN).

Bei den Blutveränderungen stehen Leukopenie, Agranulozytose, Anämie und Thrombopenie im Vordergrund (GSELL, v.RECHENBERG, HEILMEYER und BEGEMANN). Eine Zusammenstellung der Agranulozytosefälle unter Behandlung mit Pyrazolkörpern (v. RECHENBERG) zeigt die Seltenheit dieser Nebenwirkung bei Phenylbutazonbehandlung im Vergleich mit Dipyrinderivaten. Eine Blutkontrolle bei länger dauernder Butazolidintherapie ist jedoch ratsam.

Sehr selten ist das Auftreten eines Ikterus durch Phenylbutazon (v. RECHENBERG), man sollte aber Leberkranke besser von der Behandlung ausschließen, da der Abbau des Phenylbutazons weitgehend in der Leber erfolgt (WILHELMI, PULVER).
Aus der Kenntnis der wichtigsten Nebenwirkungen des Butazolidins leitet sich die Forderung nach einer möglichst niederen Dosierung ab, da es als sicher gilt, daß zwischen Dosierung und Häufigkeit der Nebenwirkungen eine direkte Relation besteht (BRUCK und Mitarbeiter). Die optimale Tagesdosis liegt bei 600 mg oder der einmaligen ventroglutealen Injektion (v. HOCHSTETTER, v. RECHENBERG und SCHMID) von 3 ccm^3 der 20-prozentigen Lösung. Diese Dosierung ist bei der kurzfristigen Anwendung zur Behandlung einer oberflächlichen Thrombophlebitis unbedenklich.

C. Charakteristik der thrombotischen Erkrankungen der oberflächlichen und tiefen Beinvenen

Veröffentlichungen über thromboembolische Erkrankungen nehmen einen großen Raum im medizinischen Schrifttum ein.
Auch heute noch muß man in erster Linie folgende, schon von Virchow, Aschoff und Lubarsch beschriebene Alterationen für die Thrombogenese verantwortlich machen:
1.) Die Erhöhung des Gerinnungspotentials des Blutes
2.) Die Verlangsamung der Blutströmung
3.) Die Schädigung der Gefäßwand

Es herrscht jedoch über die Bedeutung, die diesen einzelnen Faktoren für die Entstehung der Thromboembolie zukommt, noch keine einheitliche Meinung. Bei den meisten Untersuchern steht die Veränderung des Gerinnungspotentials im Vordergrund der Beobachtung. Sie stellt für die Mehrzahl der Autoren eine Grundbedingung der Thromboseentstehung dar.
Nach Berichten von DEUTSCH (1954) kommt es schon während einer Operation zu Veränderungen im Gerinnungsablauf (Veränderung der Gerinnungsfaktoren, Gerinnselbildung, Thrombozytenagglutinate).
Manchmal lassen sich schon zu Beginn einer Narkose derartige Veränderungen nachweisen (PERLICK, KALKOFF). Der Thrombus entsteht dabei durch Abgabe oder Aktivierung von Gerinnungsfaktoren auf der Basis umschriebener submikroskopischer Intimaläsionen (NAEGELI, MATIS). Diese Auffassung wurde erstmalig durch tierexperimentelle Untersuchungen und Beobachtungen an menschlichen Gefäßen von DIETRICH und SCHRÖDER vertreten. Die Endothelreaktion bildet die Grundlage der Thrombosebereitschaft, wobei zwischen Zirkulationsgröße und Gerinnungsaktivität insofern nach NAEGELI und MATIS ein Zusammenhang besteht, als durch Beschleunigung der Zirkulation die Gerinnungsfähigkeit vermindert, durch Verlangsamung der Zirkulation die Gerinnungsfähigkeit vermehrt wird. Die beiden Autoren sprechen in diesem Falle von einem Fehlen des sog. "Verdünnungsfaktors". Nach Ansicht von KOLLER ist es überhaupt zweifelhaft, ob durch eine gegenüber der Norm gesteigerte Gerinnungsfähigkeit des Blutes die Thrombogenese erklärt werden kann. So gelang es NICOLA bei einigen Thrombosefällen teilweise eine Hypokoagilität festzustellen.
Es ist heute statistisch gesichert, daß trotz der Verhältnisse z.B. in der Schwangerschaft - mit Vermehrung der Thrombozyten, Steigerung des Prothrombinspiegels und des Faktors VII (SCHÄFER, KOLLER) - eine echte Thrombose im Wochenbett ein relativ seltenes Ereignis ist.
Wie SCHÄFER dargelegt hat, besteht bei der Wöchnerin durch die Hydrämie ein physiologischer Thromboseschutz.
Die Verlangsamung der Zirkulation führt zu einer vermehrten Wanddurchlässigkeit (NAEGELI). Aus Befunden von RATSCHOW ist

bekannt, daß in die Gefäßwand eingedrungene abartig gebaute Eiweißkörper eine Entzündung hervorrufen, und es zur Bildung von subintimalen Nekroseherden kommt. Diese Einwanderung wird dadurch ermöglicht, daß die Intima ihre normale Grenzflächenfunktion verloren hat. Die erhöhte Durchlässigkeit des Gefäßwandendothels für Plasmaeiweißkörper findet ihren klinischen Ausdruck in den intramuralen und perivasculären Ödemen, die Begleiterscheinungen der Thrombose sind. Außer den in der Virchow' schen Trias zusammengefassten Faktoren dürften noch andere Ursachen, so vor allen Ernährungs- und Witterungsfaktoren, Störungen in der Funktion des vegetativen Systems, eine Rolle spielen (TACKMANN, BERG). Wie verschiedenartig und komplex das zur Thrombose führende Geschehen auch sein mag, so kann man doch dem Schema von NAEGELI und MATIS über die Thrombenbildung folgen. Beide unterscheiden einmal eine Thrombenbildung als eine Reaktion auf irgendwelche eine krankhafte Gefäßreaktion hervorrufende Prozesse. Bei dieser Entstehung ist es belanglos, ob die Ursachen der krankhaften Gefäßwandveränderungen lokaler Natur sind, oder Folge einer Allgemeinerkrankung. Eine andere Möglichkeit der Thrombenbildung sehen beide in Besonderheiten der Zirkulations- und Gerinnungsverhältnisse ohne primäre Veränderungen der Gefäßwand.

Hinsichtlich der pathogenetischen und klinischen Unterschiede der verschiedenen Thrombosen bringt die KOLLERsche Schule eine sehr übersichtliche Darstellung. Dementsprechend werden folgende Thrombosetypen unterschieden:

Die "Oberflächliche Thrombophlebitis", die "Tiefe abortive Thrombophlebitis".

Bei den Thrombophlebitiden der oberflächlichen Beinvenen unterscheiden wir noch einmal die Phlebitis eines varicösen Symptomenkomplexes, dessen Ätiologie sowohl idiophatisch als auch postthrombotisch sein kann - Varicophlebitis, zum anderen die oberflächliche Thrombophlebitis ohne varicösen Symptomenkomplex. Letztere tritt meist spontan bei Schwangerschaft, im Wochenbett, postoperativ und bei septischen Zuständen auf. Diese Form der Thrombophlebitis ist am häufigsten im Gebiet der Vena saphena parva et magna lokalisiert.

Klinisches Bild, klinischer Verlauf, Prognose und Therapie der Thrombophlebitis der oberflächlichen Beinvenen sind gleich. Pathogenetisch lassen sich beide Formen der ober - flächlichen Thrombophlebitis auf eine Venenwandschädigung zurückführen. Es handelt sich hier also um eine "primäre Phlebitis", wobei die abakterielle Form der Entzündung weitaus im Vordergrund steht.
Die infektiöse Genese spielt heute nur eine untergeordnete Rolle. Diese abakteriellen Entzündungen beginnen als Endothelalteration im Sinne einer Endophlebitis, aus der sich durch Infiltration der umgebenden Venenwände eine Phlebitis - und beim Weitergreifen der Entzündung auf perivenöses Gebiet eine Periphlebitis entwickeln kann. Durch thrombotische Auflagerungen an der entzündlich gereizten Intima wird die Phlebitis zur Thrombophlebitis.
Alle Veränderungen des Endothels, des subendothelialen Bindegewebes und der Muscularis begünstigen eine Thrombose (SACHS). Eine Veränderung wirkt sich umso stärker aus, je näher sie der Gefäßlichtung ist. Unterstützt wird die Thrombogenese noch durch eine Verlangsamung der Blutströmung.
Bei der oberflächlichen Thrombophlebitis entsteht also p r i - m ä r die E n t z ü n d u n g und s e c u n d ä r der T h r o m b u s. Ursachen dieser Entzündung sind nach KOLLER und SACHS hämodynamische Veränderungen wie Stase in Varizen, Venektasien, - plötzliches Liegen nach operativen Eingriffen oder Geburten - , traumatische Schäden oder Stoffwechselstörungen der Intima.
Klinisch äußert sich die oberflächliche Thrombophlebitis durch Spontan- sowie Druckschmerzen, Schwellung, Rötung und Übererwärmung im Bereich der erkrankten Vene. Fast immer kommt es zu einem Temperaturanstieg.
Solange eine andere Erklärung fehlt, sollte man bei Schmerzen im Bereich der Beinvenen immer an eine Phlebitis denken.
Differentialdiagnostisch ist es wichtig zu wissen, daß ein Ödem als Folge einer oberflächlichen Thrombophlebitis im allgemeinen nicht beobachtet wird. Tritt ein solches auf, so weist dies immer auf eine zusätzliche Beteiligung der tiefen Beinvenen hin, es sei denn, das Ödem hat schon längere Zeit bestanden.

Beginnt das krankhafte Geschehen primär als intravasale Gerinnung, so unterscheidet sich das klinische Bild völlig von dem der oberflächlichen Thrombophlebitis. Wir sprechen dann in Anlehnung an das angelsächsische Schrifttum von Phlebothrombose (Fernthrombose nach ASCHOFF). Die Ursache dieser primären Thrombose ist stets eine vermehrte Gerinnungsneigung des Blutes - bedingt durch Operationen, Alter, Kachexie, Tumorbefall, Geburten und Infektionskrankheiten.
Zu diesem Zeitpunkt des Geschehens fehlen lokale Symptome völlig, doch kann man manchmal aufgrund von gewissen Allgemeinerscheinungen wie Klettern der Temperatur (MICHAELISCHES ZEICHEN) und Erhöhung der Pulsfrequenz (MAHLERSCHES ZEICHEN) eine Thrombose vermutet werden.

Die p r i m ä r e T h r o m b o s e führt nun s e c u n d ä r nach Stunden oder Tagen zu einer reaktiven Reizung des Venenendothels, es entsteht also eine "tiefe Thrombophlebitis", die nach KOLLER und Schülern als "tiefe typische Thrombophlebitis" bezeichnet wird. In diesem Stadium wird sie durch das Auftreten der ersten typischen Symptome diagnostizierbar: Spontan- oder Druckschmerz entlang der erkrankten Vene, Ödembildung, livide Verfärbung der Beinhaut usw.

Die Bezeichnung "tiefe typische Thrombophlebitis" wurde deshalb gewählt, weil durch die meist sehr ausgedehnte Thrombosierung der tiefen Beinvenen der Thrombus mehrere Wochen bis zur bindegewebigen Organisation benötigt. Dadurch verläuft diese Thrombophlebitisform typischer Weise über drei und mehr Wochen.
Sind die reaktiv ausgelösten Vorgänge nicht adhaesiv genug, so kommt es bei entsprechender Größe des Thrombus zur Mobilisation und damit zur Embolie. Diese ist dann oft das erste Zeichen der bestehenden Phlebothrombose (nach DIETZ werden bei 80% aller tödlichen Lungenembolien die vorausgegangenen Thrombosen nicht diagnostiziert), die Thrombophlebitis erscheint dann einige Tage nach der Embolie. Das Hauptkontigent der tiefen, blanden Phlebothrombose dürfte von der postoperativen Fernthrombose, von der Venenthrombose im Wochenbett und der Thrombose nach längerem Krankenlager gestellt werden (JÜRGENS). Abgesehen von den relativ seltenen tiefen typischen Thrombophlebitiden be-

ginnt der größte Teil der Entzündungen der tiefen Beinvenen wie die oberflächliche Thrombophlebitis als primäre Endothelläsion (KOLLER). Secundär entstehen nun an der entzündlich gereizten Intima thrombotische Auflagerungen von nur geringem Ausmaß. Diese Form bezeichnet KOLLER als "tiefe abortive Thrombophlebitis", da sie meist spontan in ein bis zwei Wochen abheilt und eine Emboliegefahr aufgrund der Kleinheit der thrombotischen Auflagerungen sowie der engen Verbundenheit derselben mit der primär gereizten Intima nicht besteht.
Das klinische Bild ist symptomenarm, es finden sich lediglich Spontan- oder Druckschmerzen entlang einer tiefen Vene.
So ergibt sich als wesentlicher Unterschied im klinischen B i l d der oberflächlichen und tiefen Thrombophlebitis der Symptomenreichtum bei der ersteren Form im Gegensatz zur Symptomenarmut der tiefen Thrombophlebitis. Der wesentliche Unterschied im klinischen V e r l a u f besteht bei der tiefen Form in der Möglichkeit der embolischen Verschleppung sowie in den Spätfolgen durch Zerstörung der Venenklappen, was meist zur Ausbildung eines Status varicosus und Ulcus cruris führt. Hieraus kann sich ein echter circulus vitiosus entwickeln, weil die chronische venöse Stase mit den sich daraus ergebenden - durch schlechte Ernährungsbedingungen hervorgerufenen - secundären Hauptschäden oft zu einem erneuten Aufflackern oberflächlicher thrombotischer Herde führt (JÜRGENS). Aus diesem Grunde kommt es durch jede entzündlich-infiltrative Hauterkrankung nach überstandener Thrombophlebitis zu einer erhöhten Recidivbereitschaft.
Die oberflächliche Thrombophlebitis tritt in der Gestations - periode und im Wochenbett gehäuft auf. Es erhebt sich die Frage, welche funktionellen und organischen Veränderungen während der Schwangerschaft und post partum das Entstehen eines solchen Krankheitsbildes begünstigen.
Mit fortschreitender Schwangerschaft wird die Herz- und Kreislaufbelastung immer größer. Dabei wird das Venensystem besonders beansprucht. Die zirkulierende Blutmenge nimmt um 2o - 3o% zu. Durch das Wachstum und den Aufbau von Uterus und Mamma kommt es zu physiologisch bedingten Venenerweiterungen. Daneben besteht im Bereich der unteren Extremitäten, der äußeren Genitalien und

des Anus eine verstärkte Neigung zur Varizenbildung, wobei der Übergang von der physiologischen venösen Hyperämie zur Varicosis fließend ist. In dem beschriebenen Bereich ist aus rein anatomischen Gründen der Rückfluß erschwert.
Durch den graviden Uterus wird der Abfluß aus den Venae iliacae zusätzlich behindert. Ob diese Kompressionswirkung des graviden Uterus auf die großen Gefäße für die Rückstauung verantwortlich gemacht werden kann, ist zumindest zweifelhaft, da die Varicosis sich schon ausbilden kann, wenn von einer nennenswerten Raum - beengung im Abdomen noch nicht gesprochen werden kann (RUNGE, HARTERT). Wahrscheinlicher ist, daß durch den Rückfluß der riesigen Blutmengen aus den Uteruskapillaren zur Vena ilica hin die Rückströmung aus der Vena femoralis verlangsamt wird (RUNGE, HARTERT). Dazu kommt je nach Veranlagung und Konstitution ein verschieden starker Tonusverlust der Venenwand, wobei die Gefäßmuskulatur auch durch die Progesteronwirkung im Sinne einer Tonusverminderung beeinflußt wird. Objektiv nachgewiesen ist für die unteren Extremitäten eine Erhöhung des Veneninnendruckes, wodurch schwache oder geschädigte Stellen der Gefäßwand wesentlich mehr ausgedehnt werden als intakte. Die venöse Stauung in der unteren Körperpartie ist ein wesentlicher Thrombose begünstigender Faktor in der Gravidität.
Neben der Drucksteigerung und der Tonusminderung im venösen Gebiet müssen auch Permiabilitätsstörungen im Kapillarbereich für die veränderten Strömungsverhältnisse sowie für die vermehrte Durchtränkung und Auflockerung des Gewebes verantwortlich gemacht werden. Das Ansteigen der Östrogene bei fortschreitender Schwangerschaft spielt dafür eine wesentliche Rolle. In Verbindung mit der Herabsetzung des onkotischen Druckes im Blutplasma sind diese Faktoren die Hauptursache für die Bildung von Ödemen an den unteren Extremitäten (HARTERT). Obwohl Ödeme und Isschämie im Hinblick auf den Geburtsvorgang - Dehnung in der Austreibung, Blutstillung bei Dammriss - physiologisch und zweckmässig sind, stellen sie nach HARTERT doch wohl thromboemboliebegünstigende Faktoren dar, denn Stauung im Kapillargebiet und Isschämie durch Verengung der präkapillaren Arterien führen über eine Sauerstoffverarmung zur Endothelschädigung.

Durch Freisetzen von Gewebsthrombokinase am geschädigten Endothel kommt es zur Thrombozytenagglutination und so zur Bildung von thrombotischen Auflagerungen.
Bei der Therapie der entzündlichen Thrombophlebitis müssen alle Momente der Thrombogenese berücksichtigt werden, da davon der Erfolg aller therapeutischen Maßnahmen ebenso abhängt wie von einer scharfen Differentialdiagnose der einzelnen Thrombophlebitisformen.

D. Zur Therapie der Thrombophlebitis

Die Zahl der heute als antithrombotisch wirksam bezeichneten Behandlungsverfahren ist sehr groß.
Die eine Methode verlangt für die Thrombophlebitis der unteren Extremitäten Bettruhe, Hochlagerung auf eine Schiene und feuchte Umschläge - meist mit Boralkohol. Diese lokalen Behandlungsmethoden werden meist noch kombiniert mit der Verordnung gerinnungshemmender Mittel, der Anwendung von Antibiotika, Sulfonamiden und entzündungswidrigen und venentonisierenden Substanzen. Dabei werden jedoch die Patienten bis zu mehreren Wochen an das Bett gefesselt.
Die andere Methode befürwortet das Frühaufstehen in Kombination mit einem Kompressionsverband. Es ist das Verdienst von FISCHER (1910), den Kompressionsverband zur Verbesserung der Blutzirkulation in den Beinen vorgeschlagen zu haben. Noch vor einigen Jahren wurde dafür am häufigsten der Zinkleimverband verwendet, in jüngerer Zeit jedoch gewinnt die Anwendung von Elastoplast und elastischen "Idealbinden" immer mehr an Bedeutung.
Wesentlich verbessert wurde die Technik durch die Entwicklung von Schaumgummiverbänden, da hierbei die Anmodellierung besonders gut gelingt. Die Wirkung des Kompressionsverbandes beruht auf zwei Effekten. Einmal erleichtert er den venösen Rückstrom und beseitigt so die venöse Stase mit Erweiterung der Venen oder Varizenbildung, sowie die secundäre Bildung von Lymphoedemen. STANTON und Mitarbeiter haben venographisch (Durchleuchtung und Serienbilder) mit Evansblue (Fuß-Vena femoralis) und mit Hilfe des Decholin-Testes (Fuß-Zunge) selbst bei Kompressionen von nur 20 - 35 mm Hg eine deutliche Erhöhung der Strömungsge-

schwindigkeit von einem Drittel bis über das Doppelte des Ausgangswertes beobachten können. Dieser Effekt beruht wahrscheinlich auf einer Verminderung des Venenquerschnitts, wobei oberflächliche und tiefe Venen in etwa derselben Weise betroffen werden, da sich die Blutverteilung in den beiden Venengebieten unter der Kompression nicht ändert (STANTON, WILKINS und Mitarbeiter). Zweitens unterstützt der Kompressionsverband durch rein mechanischen Druck auf die Venenwand die Fixierung des Thrombus und wirkt dadurch dem Fortschreiten eines phlebitischen Prozesses und der Embolisierung entgegen (JÜRGENS).

Neben diesen eindeutigen Vorteilen des Kompressionsverbandes besteht besonders beim starren Zinkleimverband die Gefahr der Strangulierung und der Entstehung von Druckstellen. Nach JÜRGENS ist dies besonders dann der Fall, wenn durch Einbruch einer oberflächlichen Thrombophlebitis in die Tiefe eine Phlebothrombose entsteht. Durch Anschwellung der Extremitäten und dadurch bedingte Druckerhöhung sowie Drosselung der arteriellen Strombahn kommt es zu einer zusätzlichen anoxämischen Gefäßwandschädigung der bereits thrombophlebitisch alterierten Venen. Dieser Vorgang begünstigt die Ausbildung des sogenannten postthrombotischen Syndroms wesentlich.
Die größte Gefahr geht nach LERICHE jedoch vom Auftreten der durch einen arterio-venösen Reflexbogen zustandekommenden Pseudoembolie aus. Es kommt hier zu einem regionalen arteriellen Spasmus von schlechter Prognose, da diese Komplikation oft letal ausgeht (HOFFBAUER). Die Kompressionsbehandlung der akuten Phlebothrombose und der tiefen Thrombophlebitis ist also nicht ohne Gefahr, während sie als Zusatztherapie bei oberflächlichen Thrombophlebitiden durchaus zu empfehlen ist.

Eine sehr günstige Beeinflussung der Venostase wird durch das F r ü h a u f s t e h e n erreicht, wie zahlreiche klinisch-experimentelle Beobachtungen zeigen. Die ersten Anregungen zum Frühaufstehen kamen hauptsächlich von Geburtshelfern und Gynäkologen (KÜSTNER 1879, KRÖNIG 1907). Objektiv faßbar ist vorläufig nur die günstige Wirkung auf den venösen Rückstrom. WRIGHT und Mitarbeiter fanden durch Isotopenbeobachtungen bei

nach Operationen frühzeitig aufgestandenen Patienten keine Verlangsamung des venösen Rückstromes. Ob das Frühaufstehen in die übergeordnete Steuerung eingreifen kann, wird noch diskutiert (REHN). Im Hinblick auf die Gefahren der Kompressionsbehandlung der tiefen Thrombophlebitis sollte deren Behandlung mit einer Kombination von P a n t h e s i n - H y d e r g i n als durchaus sinnvoll erscheinen (JÜRGENS).
Es kommt hierbei zu einer gefäßentspannenden und analgetischen Wirkung. Infolge der Gefäßentspannung kommt es mit der Eröffnung von Kollateralen zu einer Erhöhung der Durchblutungsgröße. Dadurch werden Rekanalisierungsvorgänge günstig beeinflußt(DEUTSCH, E., LEEB,H.). Jedoch muß nach Ansicht von JÜRGENS eine Kombination mit Antikoagulantien gefordert werden, da der hämodynamische Effekt des Panthesin-Hydergin allein für das Zustandekommen der Rekanalisierungsvorgänge nicht ausreicht. Die Therapie der o b e r f l ä c h l i c h e n Thrombophlebitis mit Panthesin-Hydergin zeigt mit und ohne Antikoagulantien keine befriedigenden Ergebnisse und sollte daher abgelehnt werden (JÜRGENS). Die Therapie mit A n t i k o a g u l a n t i e n ist besonders bei der tiefen Thrombophlebitis angezeigt. Der besondere Wert liegt hierbei auch darin, daß bei der Behandlung mit gerinnungshemmenden Substanzen auch ältere ruhende thrombotische Prozesse beseitigt werden können. Die Voraussetzung ist natürlich eine ausreichende gerinnungsphysiologische Kontrolle. Die Anwendung von Antikoagulatien führt bei bestehender Thrombophlebitis zu einer Ausbreitungshemmung des roten Schwanzthrombus.
Der Restthrombus wird dann den natürlichen körpereigenen Fibrinolysevorgängen ausgesetzt und durch diese rekanalisiert(JÜRGENS).
Nach Art und Wirkung unterscheiden wir zwei Arten von Antikoagulantien. Einmal das Heparin und die Heparinoide, zum anderen das Dicumarol und seine Derivate. Während Heparin und seine Derivate wegen ihrer Sofortwirkung besonders für das akute Geschehen prädestiniert sind, eignen sich die Cumarine besonders für die ambulante-und Langzeittherapie.
Nach Erfahrung vieler Autoren ist bei strenger Durchführung der Blutkontrollen gegen eine Anwendung von Heparin während der

Gravidität nichts einzuwenden (RUNGE, HARTERT). Eine Anwendung von Cumarinen während dieser Zeit wird jedoch wegen der Leberbelastung abgelehnt (RUNGE, HARTERT).
Für die Behandlung der Thrombophlebitis weniger wertvoll als für die Therapie der Phlebothrombose, Lungenembolie und Myokardinfarkt ist die f i b r i n o l y t i s c h e Therapie. Bei der Thrombophlebitis kommt es eben durch die beste - hende Entzündung nach dem Abklingen der Fibrinolysewirkung schnell wieder zur Bildung eines neuen Thrombus. Die Rethrombosierung könnte nach JÜRGENS lediglich durch eine zusätzliche Gabe von Antikoagulantien verhindert werden. Die Forschung auf diesem Gebiet ist z.Zt. noch in vollem Fluß.
Als Z u s a t z t h e r a p i e der Thrombophlebitis haben sich Gaben von Salben, die dem Heparin nahestehende Substan - zen enthalten, sowie Roßkastanienextrakte gut bewährt.

E. Die Thrombophlebitisbehandlung mit Phenylbutazon (Butazolidin)

Wie schon ausgeführt wurde, ist der wesentliche pathogenetische Faktor der oberflächlichen und der tiefen abortiven Thrombophlebitis die primäre Intimaläsion, während die Thrombenbildung eine Folge der gestörten Beziehungen zwischen Blut und Gefäßwand ist. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache galt es eine Substanz zu finden, die die Wiederherstellung der normalen Grenzflächenfunktion des Endothels, d.h. seiner relativen Undurchlässigkeit für Plasmaeiweißkörper, zum Ziele hat.
Das Phenylbutazon kommt dieser Forderung weit entgegen. Nach RATSCHOW und THÜRE ist es vor allem die gefäßabdichtende Eigenschaft des Phenylbutazons, die für den guten Effekt bei Thrombophlebitis verantwortlich gemacht werden muß. Dagegen wird die von RATSCHOW beschriebene Senkung des Prothrombinspiegels von anderen Autoren (HEINRICH, STAMM, JÜRGENS) nicht bestätigt.
Neben der gefäßabdichtenden Wirkung mit der schnellen Resorption des perivaskulären Exsudates werden zur Therapie der oberfläch - lichen Thrombophlebitis vor allem die antiphlogistischen, antipyretischen, analgetischen und histaminabschwächenden Eigen - schaften des Butazolidins herangezogen. Phenylbutazon unterdrückt

die lokalen Entzündungserscheinungen, senkt das Fieber, mildert die Schmerzen und sorgt damit schnell für ein subjektives Wohlbefinden des Patienten.
Nach Mitteilungen von BOBEK und CEPELAK kommt es unter der Therapie zu einer schnellen Abnahme der meist erhöhten Adhaesivität und Agglomerationsneigung der Thrombozyten. Dieser Effekt soll mit der Antihistaminwirkung des Butazolidins zusammenhängen.
Bei der eindeutigen o b e r f l ä c h l i c h e n Thrombophlebitis ist die Butazolidintherapie in jedem Fall indiziert. Dabei können schwerste Formen der Periphlebitis in kürzester Zeit zurückgebracht werden, ohne daß mit Antikoagulantien kombiniert werden muß.
Das Indikationsgebiet sollte sich aber in der Phlebologie nur auf die oberflächliche Thrombophlebitis beschränken.
Die Anwendung von Phenylbutazon zur Therapie der t i e f e n Thrombophlebitis oder der Phlebothrombose muß streng a b g e l e h n t werden. Bei diesen Indikationen bewirkt Butazolidin lediglich einen symptomatischen Rückgang von Schmerz und Temperatur. Da es aber kein Antikoagulans ist, wird das Wachstum eines Thrombus nicht verhindert. Gegen eine Embolie besteht also kein wirksamer Schutz. Man kann im Gegenteil sogar von einer Erhöhung der Emboliegefahr sprechen, da durch die starke antiphlogistische Wirkung des Butazolidins die entzündliche Reaktion des Gefäßendothels sehr rasch abklingt. Damit nimmt aber auch die Haftfähigkeit der thrombotischen Auflagerungen ab, so daß es zu verzögerten Organisationsvorgängen kommt. Das geforderte Frühaufstehen kann sich somit zu einer echten Gefahr auswirken (JÜRGENS). Bei der tiefen Thrombophlebitis wiegt das Butazolidin durch seine symptomatische Wirkung den Arzt in falsche Sicherheit und verschleiert durch die subjektive Besserung des Befundes den tatsächlichen krankhaften Prozess. Voraussetzung für eine sinnvolle Phenylbutazontherapie der Thrombophlebitis ist demnach eine scharfe differentialdiagnostische Abgrenzung der einzelnen Thrombophlebitisformen.

II.) S p e z i e l l e r T e i l

A.) Fragestellung

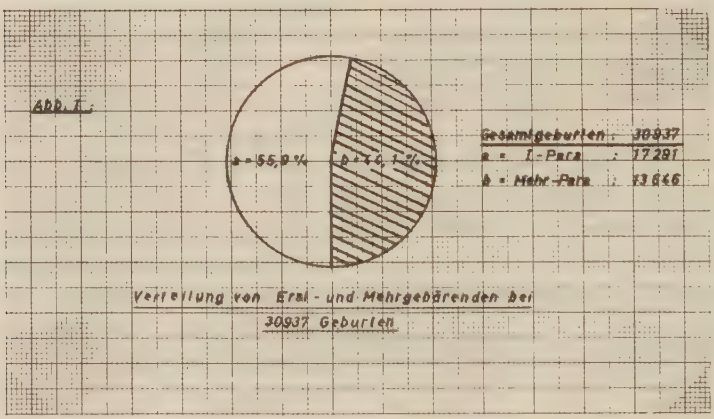
STEIN, ROSE und SIGG hatten im Jahre 1954 über günstige therapeutische Ergebnisse mit Phenylbutazon bei der Thrombophlebitis berichtet.
Ende 1955 haben wir an der Städtischen Frauenklinik Nürnberg begonnen diese Ergebnisse nachzuprüfen. Die eklatanten Erfolge der Phenylbutazonbehandlung bei den ersten Versuchen führten dazu, daß seit Januar 1956 die Therapie der oberflächlichen Thrombophlebitis vollkommen auf die Phenylbutazonbehandlung abgestellt wurde.
Nach nunmehr sechsjähriger Erfahrung in der Anwendung dieser Substanz bei der oberflächlichen Thrombophlebitis kann der Versuch unternommen werden, die Ergebnisse dieser Behandlungsmethode zu objektivieren. Wir vergleichen die Behandlungser - folge bei postpartalen oberflächlichen Thrombophlebitiden eines mit Butazolidin behandelten Kollektivs der Jahre 1956 bis 3o.9.61 mit einem ohne Butazolidin behandelten Kollektiv der Jahre 195o bis 1955. In diesem Zeitraum wurde die oberflächliche Thrombophlebitis in der damals üblichen Weise mit Salben aus Hirudoin, Roßkastanienextrakt, Heparin, Umschlägen mit Boralkohol, Ruhigstellung auf Schiene, Anlegen eines Zinkleimverbandes oder Elastoplastverbandes behandelt.
Als Maßstab der Behandlungs-e r g e b n i s s e wurde die B e h a n d l u n g s d a u e r und die A u f e n t h a l t s - d a u e r der erkrankten Wöchnerinnen aus beiden Beobachtungsperioden einander gegenübergestellt.
Wie schon dargelegt wurde, begünstigt jede Schwangerschaft die Entstehung von Phlebektasien und Varizen. Die Thrombophlebitisgefährdung steigt demnach mit jeder neuen Schwangerschaft. Es wurden deshalb die Morbiditätszahlen für Erst- und Mehrgebärende in beiden Berichtszeiträumen getrennt ermittelt.

B.) Die Thrombophlebitisfrequenz bei Erst- und Mehrgebärenden

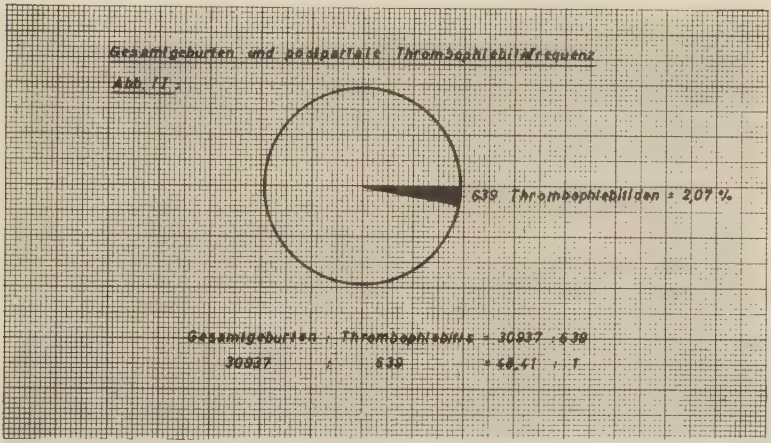
In der Städtischen Frauenklinik Nürnberg wurden vom 1.Januar 1950 bis zum 30. September 1961 insgesamt 30937 Frauen entbunden, davon 11606 von 1950 - 1955 und 19331 von 1956 bis zum 30.September 1961. Der zweite Beobachtungszeitraum umfaßt also 7 726 Gebärende mehr (21.71%).

Die Ermittlung der vorliegenden Ergebnisse erfolgte durch sorgfältige Auswertung sämtlicher in beiden Berichtsperioden angefallenen Krankengeschichten mit Ausnahme der Aufschlüsselung in Erst- und Mehrgebärende der zweiten Berichtsperiode 1956 - 1961. Die Ergebnisse wurden hier nach dem Lochkartensystem ermittelt.

Der Anteil der Erstgebärenden an der Gesamtgeburtenzahl betrug mit 17291 Geburten 55,9%, der prozentuale Anteil der Mehrgebärenden an der Gesamtgeburtenzahl lag mit 13646 Geburten bei 44,1%. Dabei hat der Anteil der Mehrgebärenden an der Gesamtgeburtenzahl in den letzten Jahren ständig zugenommen. Während von 8642 Gebärenden der Jahre 1956 bis 1958 die Zahl der Mehrgebärenden mit 2491 Geburten nur 28,82% ausmachte, kam es in den Jahren 1959 bis 30. September 1961 zu einer erheblichen Zunahme des Anteils der Mehrgebärenden. Er betrug bei einer Gesamtzahl von 10689 Gebärenden mit insgesamt 5016 Mehrgebärenden 46,92%.



In der Zeit vom 1. 1. 1950 bis zum 30. 9. 1961 traten in der Städtischen Frauenklinik Nürnberg bei 30937 Geburten 639 oberflächliche Thrombophlebitiden im Wochenbett auf. Es ergibt sich also eine Thrombophlebitisfrequenz von 48,41 : 1 (2,07% der Gesamtgeburtenzahl).



Die Thrombophlebitisverteilung ist bei Erst- und Mehrgebärenden deutlich verschieden. Während bei 17291 Erstgebärenden mit 193 Thrombophlebitiden (1,05%) nur bei jeder 89-zigsten Patientin eine Thrombophlebits auftrat, ergab sich für 13646 Mehrgebärende mit 446 Thrombophlebitiden (3,26%) eine Phlebitisfrequenz von 30,56 : 1.

Bei Mehrgebärenden trat die Thrombophlebitis also dreimal häufiger auf als bei Erstgebärenden (Tabelle I).

Die oberflächliche Thrombophlebitis ist demnach ein nicht zu seltenes Ereignis im Wochenbett und kann den Kranken - hausaufenthalt der Wöchnerinnen erheblich verlängern.

Thrombophlebitisverteilung bei I -und Mehrpara

Tab.I:

Jahr	Ges.Geburt.	I-Para	I Para Phlebitiden	%	Mehrpara	Mehrpara Phlebitiden	%
1950	1966	1250	9	0,72 %	716	12	1,67 %
1951	1722	900	12	1,33 %	822	18	2,19 %
1952	1855	1006	12	1,19 %	849	27	3,18 %
1953	1877	982	6	0,61 %	895	16	1,78 %
1954	1986	1077	8	0,74 %	909	21	2,31 %
1955	2200	1252	10	0,79 %	948	16	1,69 %
1956	2670	1544	20	1,29 %	1126	38	3,38 %
1957	2916	1887	18	0,95 %	1029	38	3,56 %
1958	3056	1720	21	1,22 %	1336	63	4,78 %
1959	3576	2018	33	1,63 %	1558	71	4,44 %
1960	3653	1987	22	1,10 %	1866	64	3,42 %
1961(Sept.)	3260	1668	22	1,31 %	1592	62	3,89 %
Ges.summe	30937	17291	193	1,05 %	13646	446	3,26 %
		17291 : 193 = 89,53 : 1			13646 : 446 = 30,56 : 1		

C.) Ergebnisse der konservativen Therapie ohne Butazolidin (1950 - 1955)

Vom 1. Januar 1950 bis zum 31. Dezember 1955 traten bei 11606 Gesamtgeburten 178 Fälle oberflächlicher Thrombophlebitis auf (1,53%). Wie oben erwähnt bestand die Behandlung in den damals gebräuchlichen lokalen Verfahren - Salben aus Hirudoin, Roßkastanienextrakt, Heparin, Umschlägen mit Boralkohol, Ruhigstellung auf Schiene und Anlegen eines Zinkleimverbandes.

Das Maximum des E r k r a n k u n g s b e g i n n s lag zwischen dem 4. bis 6. Tag nach der Entbindung. Es sei bemerkt, daß die Patientinnen schon am Tag nach der Entbindung bewegt wurden - Heraushängen der Beine aus dem Bett usw. Unter Anwendung der oben angeführten Therapie lag das Maximum der B e h a n d l u n g s d a u e r mit 76 Fällen (43%) bei fünf bis sieben Tagen, jedoch war der Anteil derjenigen Thrombophlebitiden, die 1o bis 15 Tage behandelt werden mußten, mit insgesamt 39 Fällen (22%) noch relativ hoch. Nur in 31 Fällen (18%) findet sich eine Behandlungsdauer von 3 bis 4 Tagen (Tabelle II).

Konservative Therapie ohne Butazolidin

(1950 - 1955)

Tab. II :

Jahr	Behandlungsdauer in Tagen																Entlassungstag								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	m	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	m
1950				1	3	3	4	1	1	2	1		2		2	1				1	2	1	1	1	3	12
1951		1	7	7	8	6	2	2							2			1	4	4	6	8	2	7	2	7
1952			2	6	8	7	4	2	2	1	3			1	2	1				6	7	6	5	2	5	7
1953				1	1	6	3	3		3	2	1			1	1			1	1	2	2	1	5	3	7
1954		1	1		3	3	3	5	2	2	1	2	1			5				3	6	5	1	4	2	8
1955		1	2	4	5	3	5	4		1	1						2	1	4	4	4	2		3	2	5
Fallzahl	0	3	12	19	28	25	23	16	11	8	8	4	3	1	7	8	2	2	9	19	27	24	10	22	17	46

Gesamtfallzahl = 178 Thrombophlebitiden (1,53 %)

Gesamtgeburten = 11606 (1950 - 1955)

Diese Tatsache wirkt sich auf die D a u e r des K r a n k e n h a u s a u f e n t h a l t e s der Wöchnerinnen dahingehend aus, daß von 178 Thrombophlebitiden 61% (111 Fälle) am 11. bis 17. Tag nach der Entbindung noch nicht entlassen sind. In jedem Fall dieser Gruppe war die Thrombophlebitis vom 1. bis 6. Tag post partum entstanden und durch keine andere Komplikation erschwert. Die alleinige Ursache für den verlängerten stationären Aufenthalt der Patientinnen war die ober - flächliche Thrombophlebitis eo ipso (Tabelle III).

Übersicht über die Ursachen der verlängerten Klinikaufenthalte der beschriebenen Thrombophlebitiden

A.) 1950 - 1955 (Therapie ohne Butazolidin)

Tab.III: Verlängerter Aufenthalt wegen:

Entlassungstag post partum	*Gesamtfallzahl*	*Sectio, Mastitis u.a. Komplikationen*	*Phlebitisbeginn erst am 7.-10.Tag post partum*	*Phlebitis Beginn am 1. - 6.Tag post partum*
11. Tag	*27*	*0*	*1*	*26*
12. Tag	*24*	*0*	*1*	*23*
13. Tag	*10*	*1*	*1*	*8*
14. Tag	*22*	*0*	*6*	*16*
15. Tag	*17*	*1*	*3*	*13*
16. Tag	*3*	*0*	*0*	*3*
17. Tag u. mehr	*43*	*13*	*8*	*22*
Gesamtsumme	*146*	*15*	*20*	*111*

Ergebnis: Verlängerter KH - Aufenthalt in 111 Fällen (61,24 % der Gesamtfallzahl) wegen der Phlebitis.

Lediglich bei 2o% (35 Fälle) der Gesamtfallzahl fanden sich neben der Thrombophlebitis noch andere Ursachen für die verzögerte Entlassung. Es handelte sich hierbei um Komplikationen wie Mastitis, Sectio, secundäre Episiotomieheilung, hochgradige Anämien u.ä.m.
Das Ergebnis dieser Betrachtung zeigt, daß die oberflächliche Thrombophlebitis trotz ihrer guten Prognose bei den therapeutischen Möglichkeiten dieser Berichtsperiode eine ernstzunehmende Komplikation des Wochenbettes darstellte, weil in weit mehr als der Hälfte der Fälle eine Entlassung zum normalen Termin nicht möglich war.

D.) Ergebnisse der konservativen Therapie mit Butazolidin (1956 - 3o. 9. 1961)

In der Zeit vom 1. Januar 1956 bis zum 3o. September 1961 erkrankten von 19331 Wöchnerinnen 461 Frauen an oberflächlicher Thrombophlebitis (2,38%). Die leichte Zunahme der Erkrankungen dürfte sich aus der Erhöhung des Anteils der Mehrgebärenden an der Gesamtgeburtenzahl erklären.
Das Maximum des E r k r a n k u n g s b e g i n n s lag wie in der Vergleichsperiode zwischen dem 4. bis 6. Tag post partum. Auch hier wurde auf eine möglichst frühzeitige Bewegung der Wöchnerinnen nach der Entbindung Wert gelegt.
Bei der Behandlung der Thrombophlebitis mit Butazolidin wurde so vorgegangen, daß in den ersten 2 bis 3 Tagen nach dem Auftreten der Entzündung täglich 6oo mg Butazolidin = 3 ccm intramuskulär injiziert wurden. Das Intervall von der Injektion bis zur Schmerzfreiheit schwankte zwischen 2 bis 36 Stunden und betrug bei der Mehrzahl der Patientinnen 8 Stunden im Mittel. Es folgte der Rückgang der Temperatur und der Rötung nach zirka 1 bis 2 Tagen. Solange klinisch noch Thrombophlebitissymptome nachzuweisen waren, wurde die Tagesdosis von 6oo mg Butazolidin (3 ccm oder 3 Dragees a 0.2 g) beibehalten. Nach dem Abklingen der Erscheinungen wurde z.T. noch einen bis zwei Tage mit reduzierter Dosis weiterbehandelt, um ein evtl.

Wiederaufflackern der Entzündung zu verhindern. Bei schwereren Fällen wurden unterstützend lokal Umschläge mit Hirudoid und Boralkohol verwendet.

Bei diesem Vorgehen lag das Maximum der B e h a n d l u n g s d a u e r bei 3-, 4- und 5 Tagen (31%, 30%, 21%). Demnach waren 378 Fälle einer Gesamtfallzahl von 461 oberflächlichen Thrombophlebitiden spätestens am 5. Tage nach Erkrankungsbeginn wieder beschwerdefrei.

Nur in 7 Fällen (1.5%) war eine Behandlungsdauer von 8 Tagen notwendig, um die entzündlichen Erscheinungen zum Abklingen zu bringen (Tabelle IV).

Therapie mit Butazolidin

(1956-1961)

Tab. IV :

Jahr	Behandlungsdauer in Tagen						Entlassungstag									
	3	4	5	6	7	8	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	m.
1956	18	27	10	1	2		1	1	5	24	5	7	1	4	1	9
1957	24	13	3	2	3		1	1	2	23	3	4		1	3	6
1958	33	23	17	7	3	1	1	6	31	19	6	4	4	1	9	3
1959	32	25	28	16	1	2	3	33	32	23	7	2	1	1	1	1
1960	20	24	21	13	7	1	13	22	26	17	3	3	2			
1961 incl. Sept.	17	24	19	15	6	3	32	34	12	5	5		1		2	3
Fallzahl	144	136	98	54	22	7	51	87	108	111	29	20	9	7	17	22

Gesamtfallzahl = 461 Thrombophlebitiden (2,38%)

Gesamtgeburten = 19331 (1956 - Sept. 1961)

Aufgrund dieser prompten und zuverlässigen Wirkung konnten von 461 oberflächlichen Thrombophlebitiden 357 Fälle (77,44%) zum normalen Entlassungstermin am 7. bis 1o. Tag nach der Entbindung aus der Klinik entlassen werden. Nur bei 1o% der Gesamterkrankungen (47 Fälle) kam es unter Butazolidintherapie zu einem nur durch die Phlebitis bedingten verlängerten Krankenhausaufenthalt. In 57 Fällen waren zusätzliche Komplikationen Ursache des verlängerten Krankenhausaufenthaltes. (Tabelle V).

B.) 1956 - 1961 (Therapie mit Butazolidin)

Tab. V: Verlängerter Aufenthalt wegen:

Entlassungstag post partum	*Gesamtfallzahl*	*Sectio, Mastitis u. a. Komplikationen*	*Phlebitisbeginn erst am 7.-10. Tag post partum*	*Phlebitis Beginn am 1.-6. Tag post partum*
11. Tag	*29*	*4*	*6*	*19*
12. Tag	*20*	*4*	*6*	*10*
13. Tag	*9*	*3*	*2*	*4*
14. Tag	*7*	*3*	*2*	*2*
15. Tag	*17*	*8*	*4*	*5*
16. Tag	*7*	*5*	*0*	*2*
17. Tag u.mehr	*15*	*9*	*1*	*5*
Gesamtsumme	*104*	*36*	*21*	*47*

Ergebnis: Verlängerter KH Aufenthalt in 47 Fällen (10,19 % der Gesamtfallzahl 461) wegen der Phlebitis.

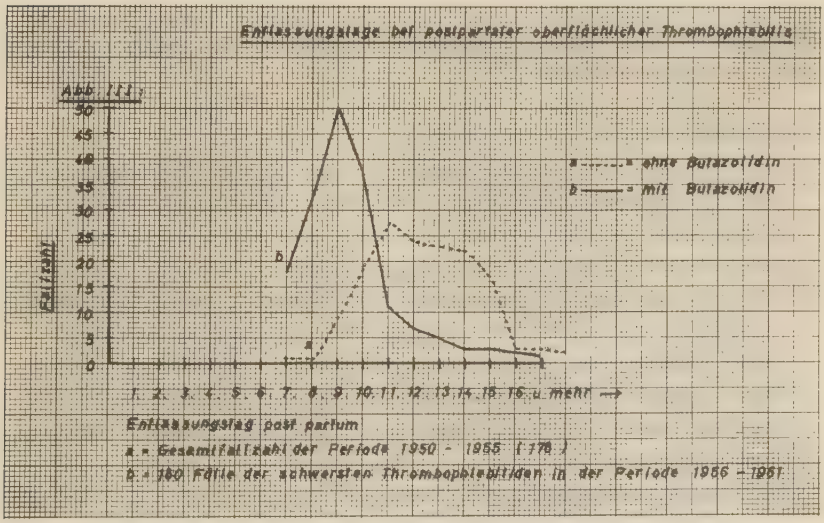
In 81 Fällen erhielten Frauen, die mit erheblichen Venektasien an den unteren Extremitäten zur Entbindung kamen oder deren Anamnese Thrombophlebitiden aufwies, prophylaktisch über die Zeit von 2 bis 3 Tagen pro die 6oo mg Butazolidin.
Diese Butazolidinprophylaxe wurde vor allem in der letzten Zeit mehr und mehr angewendet, nachdem bei vielen Frauen, die von ihren behandelnden Hausärzten Roßkastanienextrakte, Hirudoin- und Heparinsalben erhalten hatten und diese Mittel auch bis zur Klinikaufnahme und im Wochenbett weiter erhielten, immer wieder Entzündungen der Venenstränge auftraten. Nach der prophylaktischen Anwendung von Phenylbutazon wurde in keinem Falle eine Venenaffektion gesehen, wenn das Mittel in der angegebenen Dosierung verwendet wurde. Bei Unterdosierung traten gelegentlich geringe Reizzustände auf, die jedoch bei Erhöhung der Butazolidindosis sofort wieder verschwanden.

Bei Beachtung der Kontraindikationen und bei Einhalten der optimalen Tagesdosis von 6oo mg Phenylbutazon war die Verträglichkeit des Präparates bei allen Patientinnen außerordentlich gut. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.
Die Gefahr des Übertritts von Phenylbutazon in die Muttermilch besteht nicht. STROBEL und LEUXNER untersuchten die Muttermilch von 2o Wöchnerinnen, die teilweise bis zu 12oo mg Butazolidin pro die erhalten hatten. In keiner der Milchproben konnte Butazolidin nachgewiesen werden. Die Anwendung der Substanz in der Geburtshilfe ist damit ohne Gefahr für den Säugling.

E.) Diskussion der Ergebnisse

Ein Vergleich der B e h a n d l u n g s d a u e r der oberflächlichen Thrombophlebitiden ergibt für das Kollektiv der Jahre 195o bis 1955 (ohne Butazolidin behandelt) nur für insgesamt 33% der Gesamtfallzahl eine Behandlungsdauer von 3 bis 5 Tagen, dagegen sind es bei den mit Butazolidin behandelten Fällen des Kollektivs 1956 bis September 1961 insgesamt 82% der Gesamtfallzahl, die nur 3 bis 5 Tage behandelt werden mußten.

Zur Demonstration der Überlegenheit der Phenylbutazontherapie der oberflächlichen Thrombophlebitis gegenüber den bis zum Jahre 1955 in der Städtischen Frauenklinik angewendeten Be - handlungsmethoden vergleicht Abbildung III die einhundert - achtzig schwersten Thrombophlebitisfälle der Berichtsperiode 1956 bis 1961 (Behandlungsdauer 5 bis 8 Tage) mit der Gesamt- zahl der Thrombophlebitiden der Jahre 195o bis 1955 (178 Fälle). Bei diesem Vergleich ergibt sich für das mit Butazolidin be - handelte Kollektiv - trotz ungünstiger Vergleichsbedingungen - ein erheblicher Vorteil: Während der Entlassungsgipfel in der Zeit ohne Butazolidin beim 11. bis 14. Tag gelegen ist, liegt er bei Butazolidinbehandlung auf dem 9. bis 1o. Tag post partum.



Demnach wird der normale stationäre Aufenthalt der Wöchnerin trotz Komplizierung des Wochenbettes durch eine oberflächliche Thrombophlebitis in der Regel nicht überschritten. Dieses Moment ist auch - abgesehen von der rein medizinischen Seite - bei der heutigen Bettennot für ein gutes Funktionieren des Klinikbetriebes von großer Bedeutung.
Wichtig für den Therapieerfolg sind ausreichend hohe Dosierung und möglichst frühzeitiger Beginn der Behandlung. Im Zweifelsfall sollte man sich immer für die Frühbehandlung entscheiden. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, eine Gefahr für das Kind besteht nicht.
Aufgrund dieser Beobachtungen kann Phenylbutazon bei Beachtung der Kontraindikationen und bei Einhalten der optimalen Tages - dosis ohne Gefahr bei Wöchnerinnen angewendet werden.
In der Phlebologie sollte sich die Behandlung mit Butazolidin jedoch nur auf die oberflächliche Thrombophlebitis beschränken. Unter Einhaltung dieser Forderung erübrigen sich eingreifendere therapeutische Maßnahmen.

Z u s a m m e n f a s s u n g:

1. An Hand eines Materials von insgesamt 3o 937 Wöchnerinnen wird die Frequenz der oberflächlichen Thrombophlebitis im Wochenbett und der Anteil der Erst- und Mehrgebärenden an der Gesamtzahl der Erkrankungen herausgearbeitet.
2. Die Behandlungserfolge postpartaler oberflächlicher Thrombophlebitis eines ohne Butazolidin behandelten Kollektivs (195o - 1955) und eines mit Butazolidin behandelten Kollektivs (1955 - 1961) werden verglichen. Die Überlegenheit der Phenylbutazonbehandlung der oberflächlichen Thrombophlebitis wird demonstriert.
3. Auf die Notwendigkeit der Frühbehandlung und der Beschränkung der Butazolidintherapie auf die oberflächliche Thrombophlebitis in der Phlebologie wird besonders hingewiesen.

III.) Schrifttum

1.) Aschoff, L. : Vorträge über Pathologie. Jena 1925
2.) Bauer, G.. : J. int. Chir. 11, 2o5 (1951)
3.) Berg, H.H. : Dtsch.med.Wch.Schr. 79, 8o1 (1954)
4.) Brauch, F. : Med.Klinik 36, 1629-1634 (1959)
5.) Brauch, F. : Der Internist 9, 468-471 (196o)
6.) Brodie, B.B. : Amer.J. med. 18, 185-19o (1954)
7.) Brodie u. Burns: J. Pharmacol.exp.Ther. 113, 481-489 (1955)
8.) Bobek, K.,Cepelak V. : V.Int.Ther.-Kongr. Utrecht, 6.6.1957 Gynaekologia 145,434 (1958)
9.) Bobek, K.,Cepelak,V., Matejcek, J.: Zentr.Bl.f. Gyn. 42, 1663-167o (1958)
1o.) Bassler, K.H., Lang K.: Arch.f.exp. Path.u.Pharm. 3, 254-261 (1957)
11.) Bruck, E., Fearnly I., Patley H.: Lancet 266, 225 (1954)
12.) Burns, J. et al. : J.pharmacol.exp.Ther.1o9, 346-357 (1953)
13.) Burns, J. et al. : J.pharmacol.exp.Ther.1o6, 375-376 (1952)
14.) Denns, R.,Häflinger F. und Goodwin: Über Derivate des Phenylbutazons. Helv.Chim.Acta 4o, 462 (1957)
15.) Deutsch,E. : Thromboembolie-Kongreß Basel 1954 S. 433
16.) Deutsch,E., Leeb, K.: Klin.Med. 11, 293 (1956)
17.) Dick, W. : Die ärztl. Fortbildung 9,3 (1959)
18.) Dietrich,A. u.Schräder, K.: Virchows Arch.path.Anat. 193o, 425
19.) Domenjoz, R., Naumann H. : Experentia 11, 4o3 (1953)
2o.) Eckel, H. : Ann.Univ. Saraviensis 3, 11-36 (1955)
21.) Ellerbroek, U. : Med. 12, (1956), 428 - 43o
22.) Ellerbroek, U. : Derm.Wch.Schr. 18, 141 (196o)
23.) Fischer, H. : Med.Klin. 3o, 1172 (191o)
24.) Forattini, C.,Benedetti, A. u.Christini, M.: G.Clin. med. 37, 975 - 985 (1956)
25.) Gsell, O. u. Müller, W.: Schweiz.med.Wch.Schr. 8o, 31o (195o)
26.) Gsell, O. :Int.Rec.Med. 167, 484 - 488 (1954)
27.) Göbel, P. : Arzn.mitt.-Forschg. 8, 7oo-7o6 (1958)
28.) Halse, Th. : Das postthrombotische Syndrom, S. 1o Darmstadt: Steinkopf 1954
29.) Hartert, S.: Med. 13, 46o - 465 (1956)
3o.) Harwerth, H.G., Wöhler, F.: Zeitschrift f. Rheum.-forschg. 7/8, 265-275 (1957)
31.) Heinrich, H.G.: Z.ges.inn.Med. 12, 145-149 (1957)
32.) Heinrich, H.G.: Ärztl.Wch.Schr. 13, 38, 839-842 (1958)
33.) Hemming, A.,Kuzell, W.C.: Antibiot.and Chemother. 3 634 (1953)
34.) Herrmann, B.: Med.exp. 1, 17o - 178 (1959)
35.) v.Hochstetter, A., v. Rechenberg, H.K., Schmid, R.: Die intragluteale Injektion, Stuttg.1958

36.) Hoffbauer, H.: Zbl.Gyn. 75, 1121 (1953)
37.) Hödin, W., Linke, A., Messmer, E.: Dtsch.Arch. klin.Med. 2o1, 69o-7o1 (1955)
38.) Hornemann, M.: Derm.Wch.Schr. 14, 141 (196o)
39.) Hullinger, L., Walser, A., Lütley, H.: Schweiz. med.Wch.Schr. 47, 1348-1349 (196o)
4o.) Huber, K., Binswanger, D.: Schweiz.med.Wch.Schr. 83, 496 - 498 (1953)
41.) Jäger : Therapie-Kongreß 1955, Karlsruhe, Symposion über Therapie der Venenerkrankungen
42.) Josenhans, G. : Die Medizin, 23, 865 - 866 (1956)
43.) Jürgens, J.: Dtsch.med.Wch.Schr. 21, 973 - 978, (1959)
44.) Kersten, H., Staudinger, H.: Z. Rheumaforschg.16, 259-265 (1957)
45.) Kersten, H., Staudinger, H.: Klin.Wch.Schr. 34, 523-525 (1956)
46.) Klotz, I.M.,Loh Ming, W.C.: Journ.Americ.Chem.Soc. 74, 67o (1952)
47.) Koller, F. : Dtsch.med.Wch.Schr. 81, 516 (1956)
48.) Koller, Th., Merz, W.R.: Thrombose und Embolie, Basel 1954
49.) Köster, H.J.: Zbl. f. Gyn., 1oo9 - 1o2o (1957
5o.) Krönig, B. : Dtsch.med.Wch.Schr. 33, 1528 (19o7)
51.) Küng, H.L. : Schweiz.med.Wch.Schr. 85,262-263 (1878)
52.) Küstner, O. : Berl.klin.Wch.Schr. 15, 329 (1878)
53.) Leriche, R. : Wien. klin. Wch.Schr. 59, 392 (1947)
54.) Lindner, J.: Acta histochemica, 7, 1-2o (1959)
55.) Lindner, J. : Berliner Medizin 11, 335-344 (196o)
56.) Lubarsch, O. :Die allgem.Pathologie, Wiesbaden 19o5
57.) Mathies, H.,Biechele, J., Hartmann, M.: Ärztl. Forschg. 3, 16o - 163 (196o)
58.) Matis, P., Naegeli, Th.: Bull.Soc.int. Chir.17 (1958)
59.) Müller, K., : Schweiz.med.Wch.Schr. 21, 617-619 (1957)
6o.) Naegeli, Th., Matis, P.: Die throm.-embol.Erkrankungen, F.K.Schattauer-Verlag, Stuttgart 196o S. 261
61.) Nicola, P. de:Schweiz.med. Wch.Schr. 84, 835 (1954)
62.) Perlick, E., Kalkoff, W.: Thrombo-Embolie Kongreß Basel 1956 - Benno Schwabe Basel S.58
63.) Pulver, R. : Schweiz.med.Wch.Schr. S. 3o8 (195o)
64.) Ratschow, M.: Münchn.med.Wch.Schr. 195o 1/2
65.) Ratschow, M., Thüre, D.: Med., 1o, (1957) 359-361
66.) Rechenberg v., H.K.: Schweiz.med.Wch.Schr. 83, 159 (1953)
67.) Rechenberg v., H.K.: Proc.III, Europ. Rheumat.Congr. Els., Amsterdam 1956, 6o6 - 6o9
68.) Rechenberg v., H.K.: Praxis, 48, 4 (1959)
69.) Rechenberg v., H.K.: Phenylbutazon-Monographie Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1961
7o.) Rehn, E.: Thrombo-Embolie-Kongreß Basel 1954 Benno Schwabe Verlag S. 523

71.) Runge, H., Hartert, I.: Die thromboembolischen Erkrankungen F.K.Schattauer-Verlag S.965-1oo2
72.) Sachs, H.W.: Morph. d. Thrombose und Embolie F.K.Schattauer-Verlag 196o: Die thromb.emb. Erkrankungen S. 175
73.) Scherf, D. : Klin.Wch.Schr. 1o,111o (1931)
74.) Schlegel, B.: Ärztl.Wch.Schr. 13, 3o/31: 665 - 667 (1958)
75.) Schragel, F.: Münchn.med.Wch.Schr. 17, 567 -57o (1955)
76.) Schweinitz v., H.-A., Lindner, J., Eckstein, M.: Arn.mitt.-Forschg. 1o, 899 - 9o9 (196o)
77.) Shaw, W.F. : Zbl.f.Gyn. 75, 761 (1953)
78.) Siegmund, H. : Zbl.f.Gyn. 76, 1883 (1954)
79.) Sigg, K. : Praxis 43, 172 (1954)
8o.) Sigg, K. : Schweiz.med.Wch.Schr. 8o, 33 (195o)
81.) Stamm, H. : Schweiz.med.Wch.Schr. 87, 24 (1957)
82.) Stamm, H., Triebold, H.: Schweiz.med.Wch.Schr. Suppl. 87, 24 (1957)
83.) Stein, J.D. : Angiology 6, 4o3 (1955)
84.) Stein, J.D., Rose, H.: Arch.int.Med. 93, 899-9o5 (1954)
85.) Sigg, K.: Praxis 34, 761-771 (1955)
86.) Sigg, K.: Münchn.med. Wch.Schr. 17, 611-613 (1957)
87.) Stamm, H. : Geburtsh.u.Frauenheilkunde 11,1354-136o (1958)
88.) Stenger, E.G., Domenjoz, R.: Arch.int. Pharmacodyn 1o7 296 - 3o1 (1956)
89.) Spiess, T. : Z. klin.Med. 143, 3o (1943)
9o.) Stanton, J.R., Freis, E.D., Wilkins, R.W.: J.clin.Invest. 28, 553 (1949)
91.) Stenzl, H., Staut, A., Simon, C., Baumann, W.: Helv.chim.Acta 33, 1183 (195o)
92.) Strobel, E., Leuxner, E.: Med.Klinik 39, 17o8-171o (1957)
93.) Tackmann, K. : Zschr. Haut-u.Geschl.krkh. Berlin, 16, 326 (1954)
94.) Theobald, W., Domenjoz, R.: Arzn.mitt.-Forschg. 8, 18 - 19 (1958)
95.) Thiess, H.A. : Arzn.mitt.Forschg. 9, 149-151 (1959)
96.) Ulrich, S. : Dtsch.med.Wch.Schr. 62, 1149 (1936)
97.) Virchow, R. : Beiträge exp. Path.Physiol. 2, 1 (1886)
98.) Voelkel, A. : Arch.int.Pharmacodyn. 1o2,194-2o6 (1956)
99.) Wallenfels, K., Sund H. :Arzn.Forschg. (Drug Research) 9, 81-89 (1959)
1oo.) Wilhelmi, G. : Schweiz.med.Wch.Schr. 8o,936 (195o)

101.) Wilhelmi, G.: Praxis 40, 798 (1951)
102.) Wilhelmi, G.: Medizinische 1952, S. 1591
103.) Wilhelmi, G.: Schweiz.med.Wch.Schr. 1949 S. 577
104.) Wilhelmi, G.: Helvet.physiol.pharmacol.acta 10, C 33- C 35 (1952)
105.) Wilhelmi, G., Herrmann, B., Tedeschi, G.: Arzn.Forschg. 9, 241-244 (1959)
106.) Wunderly, C.: Arzn.Forschg. 6, 731-734 (1956)
107.) Wunderly, C.: Proc. III Europ Rheumat.Congr. Elsevier, Amsterdam 1956, S. 616 - 619
108.) Zinn, W. : Schweiz.med. Wch.Schr. 84, 125-129 (1954)

Herrn Prof.Dr. K. Podleschka sei an dieser Stelle herzlich gedankt für die Überlassung des Themas und für die Ausfertigung des Referates.

Für die Ausfertigung des Korreferates danke ich Herrn Prof. Dr. K.-G. Ober.

Besonders danke ich Herrn Oberarzt Dr. H. Bruch für die liebenswürdige Unterstützung.

Lebenslauf

Am 4. 2. 1932 wurde ich als Sohn des Drogisten Johannes Räppe in Kamenz/Sa. geboren.
Nach Besuch der Volksschule Kamenz trat ich 1942 in die Lessing-Oberschule Kamenz ein. Dort legte ich 1951 das Abitur ab. Im Wintersemester 1951 immatrikulierte ich mich an der Universität Leipzig als stud.med. Dort legte ich 1953 das Physikum ab und wechselte zum Wintersemester 1954 zur Humboldt-Universität in Berlin - Ost.
Nach dem Verlassen der SBZ immatrikulierte ich mich 1957 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen als cand.med.
Hier legte ich am 5. 4. 1960 das Medizinische Staatsexamen ab.
Im Anschluß daran war ich als Medizinalassistent am Pathologischen Institut, an der Chirurgischen-, Medizinischen- und der Frauenklinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg tätig.

Photodruck von Photo Toni Erlangen

Lebenslauf

Am 4. 2. 1932 wurde ich als Sohn des Drogisten Johannes Räppe in Kamenz/Sa. geboren.
Nach Besuch der Volksschule Kamenz trat ich 1942 in die Lessing-Oberschule Kamenz ein. Dort legte ich 1951 das Abitur ab. Im Wintersemester 1951 immatrikulierte ich mich an der Universität Leipzig als stud.med. Dort legte ich 1953 das Physikum ab und wechselte zum Wintersemester 1954 zur Humboldt-Universität in Berlin - Ost.
Nach dem Verlassen der SBZ immatrikulierte ich mich 1957 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen als cand.med.
Hier legte ich am 5. 4. 196o das Medizinische Staatsexamen ab. Im Anschluß daran war ich als Medizinalassistent am Pathologischen Institut, an der Chirurgischen-, Medizinischen- und der Frauenklinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg tätig.

Photodruck von Photo-Toni Erlangen